

学位授与番号	甲第1545号
学位授与年月日	平成14年 9月30日
氏 名	前 川 謙 一
学位論文題目	Inhibition of cervical lymph node metastasis by marimastat (BB-2516) in an orthotopic oral squamous cell carcinoma implantation model (口腔扁平上皮癌正所性移植モデルにおけるマリマスタットの頸部リンパ節転移抑制効果)
論文審査委員	主 査 教 授 磨 伊 正 義 副 査 教 授 三 輪 晃 一 教 授 佐々木 琢 磨

内容の要旨及び審査の結果の要旨

細胞外基質の分解、特に基底膜の分解は腫瘍の転移には必須のステップである。中でも MMP-2 と MMP-9 は基底膜分解の特殊酵素であり、腫瘍によるそれらの酵素の活性化は様々なヒト悪性腫瘍における転移能とも関係している。一方、舌癌を初めとした口腔扁平上皮癌は早期であっても比較的高率に頸部リンパ節転移を来し、その存在によって予後が左右されることはよく知られている。今回著者らは、MMP 阻害剤であるマリマスタット (BB-2516) が MMP-2 の活性化阻害、舌癌の転移能そして予後に如何に影響を与えるかを、ヒト舌扁平上皮癌由来細胞株 OSC-19 ノードマウス正所性移植モデルを用いて検討した。使用動物は 6 週齢雄のノードマウス 43 匹。ヒト口腔扁平上皮癌細胞 OSC-19 を 2.0×10^5 個ノードマウスの舌右側に移植した後、マリマスタットの濃度を 150mg/kg/day, 30mg/kg/day に調整し、コントロールとして 50%DMSO とともにそれぞれ浸透圧ポンプに詰めてノードマウス背部皮下に移植し、A 群 (DMSO のみ, n=15)、B 群 (30mg/kg/day, n=14)、C 群 (150mg/kg/day, n=14) に群分けした。頸部リンパ節転移の有無は組織学的に 4 つの stage に分類し、最も進んだ stage をもって転移指数とし、統計処理に用いた。マリマスタットの OSC-19 の増殖能に対する影響を検討するために、PCNA に対する Labeling index および切除した舌腫瘍部における MMP-2 活性化に対するマリマスタットの効果はゼラチンザイモグラフィーにより検討した。結果は以下の如くに要約される。1) 転移指数は C 群が A 群、B 群それぞれと比較して有意に抑制されていた ($P=0.0319$, $P=0.0470$, Fisher's PLSD test)。2) 舌 OSC-19 移植部における PCNA による増殖能抑制効果は C 群では A 群と比較して有意に抑制されていた ($P=0.0120$, Fisher's PLSD test)。ザイモグラフィーでは C 群における MMP-2 活性化率は A 群と比較して有意に抑制されていた ($P=0.0009$, Fisher's PLSD test)。3) 生存曲線では C 群は A および B 群よりも有意に生存期間が延長していた ($P=0.0026$, Kaplan-Meier method log rank test.)。

以上の結果からマリマスタット 150mg/kg/day 投与群である C 群では頸部リンパ節転移を抑制し、舌移植部における OSC-19 の増殖抑制効果も認められ、かつ生存期間の延長にも寄与した。本研究は舌癌に対する分子標的治療の新しい治療法の可能性を示すものであり、腫瘍治療学に寄与する価値ある論文と評価された。